

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08310969 A**

(43) Date of publication of application: **26.11.96**

(51) Int. Cl

A61K 45/06
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 47/10
A61K 47/26
A61K 47/32
A61K 47/38

(21) Application number: **07146719**

(22) Date of filing: **22.05.95**

(71) Applicant: **LION CORP**

(72) Inventor: **OGASAWARA SHIGEO
KIZU NORIO
NISHIKAWA MASAHIRO
TODA MASAYUKI**

**(54) SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND
ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject composition exhibiting excellent disintegrability in spite of granular composition containing two or more kinds of scarcely water-soluble agents by compounding a water-swelling excipient and a sugar component selected from sugars and sugar alcohols.

CONSTITUTION: This pharmaceutical composition is produced by compounding (A) a granulated material containing two or more kinds of scarcely water-soluble agents (preferably agents having water solubility of 2 1g/100g water at 30-40°C, e.g. ethenzamide) or two or more kinds of granulated materials each containing a scarcely water-soluble agent with (B) a water-swelling excipient (preferably a crosslinked polyvinyl pyrrolidone, etc., such as crosspopidon) and (C) a sugar component selected from sugars and sugar alcohols [preferably lactic acid (anhydride)]. The granulation of the component A is

preferably carried out by fluidized granulation or roll pressing method in the case of producing tablet or capsule. In the case of using the process mainly for getting high disintegration rate, the fluidized granulation is preferable to improve the contact of the component A with the components B and C.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平8-310969

(43)公開日 平成8年(1996)11月26日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/06			A 6 1 K 45/06	
9/16			9/16	G
9/20			9/20	D
				E
47/10			47/10	Z

審査請求 未請求 請求項の数 4 FD (全 10 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号	特願平7-146719	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成7年(1995)5月22日	(72)発明者	小笠原 葵男 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	木津 典生 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	西川 昌弘 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74)代理人	弁理士 小島 隆司

最終頁に統ぐ

(54)【発明の名称】 固形薬品組成物及びその製造方法

(57)【要約】

【構成】 水に難溶性の2種以上の薬物を含有する造粒物又は水に難溶性の薬物をそれぞれ含有する2種以上の造粒物に水膨潤性の賦形剤と糖類及び糖アルコール類から選ばれる1種又は2種以上の糖成分とを配合してなることを特徴とする固形薬品組成物。

【効果】 水に難溶性の2種以上の薬物を含有する固形薬品組成物であっても、少量の添加剤を配合するのみで崩壊性の良好な製剤を得ることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】水に難溶性の2種以上の薬物を含有する造粒物又は水に難溶性の薬物をそれぞれ含有する2種以上の造粒物に水膨潤性の賦形剤と糖類及び糖アルコール類から選ばれる1種又は2種以上の糖成分とを配合することを特徴とする固形薬品組成物。

【請求項2】水に難溶性の薬物が30～40℃における水に対する溶解度が1(g/100g水)以下である請求項1記載の固形薬品組成物。

【請求項3】水膨潤性の賦形剤が結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム架橋体、カルボキシメチルエチルセルロース及びポリビニルピロリドン架橋体から選ばれる1種又は2種以上である請求項1又は2記載の固形薬品組成物。

【請求項4】水に難溶性の2種以上の薬物を含有する造粒物又は水に難溶性の薬物をそれぞれ含有する2種以上の造粒物に水膨潤性の賦形剤と糖及び糖アルコールから選ばれる1種以上の糖成分とを配合することを特徴とする固形薬品組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、固形薬品組成物及びその製造方法に関し、より詳しくは、水に難溶性の薬品を2種以上含有するものであっても優れた崩壊性を示す固形薬品組成物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】固形薬品組成物を調製する場合、一般的には、体内での吸収性を向上させるための手段や服用性の向上を狙いとした製剤上の工夫を行うことが多い。これらの固形薬品組成物は、組成物の全成分を混合してそのまま使用することもあるが、その使用目的に応じて、錠剤、カプセル剤又は顆粒剤として使用することもある。例えば顆粒剤とする場合、活性成分と共に適当な賦形剤を添加し、ロール圧縮機による乾式造粒法(特公昭45-15755号公報)、押し出し造粒機による湿式造粒法(特開平5-229936号公報)及び流動造粒装置を用いて活性成分を水溶性高分子化合物で処理して顆粒状とする方法等が採用されている。このようにして得られた顆粒ないしは顆粒様の組成物を、一定の粒径に整粒した後、更に添加剤を添加し、これを打錠して錠剤として使用したり、その一定量を充填した硬カプセル剤や分包として使用している。

【0003】ところが、対象とする薬物が水に対して溶解性が低い場合、上記のような造粒方法で造粒された薬物を含む固形薬品組成物は、体内で崩壊しにくく、特に、結晶性の薬物や薬物の粒子径が大きい場合は、体内での良好な崩壊性を確保するには薬物に対して大量の賦

形剤が必要となり、それによって、服用量が多くなったり、薬物そのものの吸収性が影響を受ける等の問題が生じている。この場合の対策として、例えば水に難溶性の薬物を充分に微粉とし、該薬物の活性成分としての表面積を増加させ、更に、結合剤と混合して吸収性を向上させる方法や適当な界面活性剤、例えばショ糖脂肪酸エステルやポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の添加により水との親和性を向上させる等の方法が用いられている。

10 【0004】しかしながら、水に難溶性の薬物が2種以上配合されている固形薬品組成物において、例えば上記の前者の方法のように微粉化した薬物を結合剤と混合することにより解決しようとする場合、水に難溶性の薬物の表面に直接、結合剤が付与されているために(浸透してくる生体液がこれらの結合部分に効率よく作用せず)、組成物全体に充分な崩壊性能をもたせることができない。一方、後者の方法のように界面活性剤を添加をした場合、水との親和性は向上するが、顆粒と顆粒との界面における結合剤の物理的阻害により、組成物全体の崩壊性能を抜本的に解決するには至らない。

20 【0005】本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、水に難溶性の薬物を2種以上含有する、崩壊性が改善された固形薬品組成物及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段及び作用】本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、水に難溶性の薬物が複数配合された固形薬品組成物の場合、それらの水に難溶性の薬物を含む造粒物に対し、水膨潤性の賦形剤と共に、糖や糖アルコールのような糖成分を添加することにより、その崩壊性が著しく改善されることを見い出し、本発明をなすに至った。

30 【0007】即ち、本発明は、水に難溶性の2種以上の薬物を含有する造粒物又は水に難溶性の薬物をそれぞれ含有する2種以上の造粒物に水膨潤性の賦形剤と糖類及び糖アルコール類から選ばれる1種又は2種以上の糖成分とを配合してすることを特徴とする固形薬品組成物及びその製造方法を提供する。ここで、水膨潤性の賦形剤を結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム架橋体、カルボキシメチルエチルセルロース及びポリビニルピロリドン架橋体から選ばれる1種又は2種以上のものとすると好適である。

40 【0008】以下、本発明につき更に詳述すると、本発明の固形薬品組成物は、2種類以上の水に難溶性の薬物を含有する造粒物と、水膨潤性の賦形剤と、糖類や糖アルコール類からなる糖成分とを必須成分とするものである。

50 【0009】本発明の水に難溶性の薬物は、その溶解度

が特に制限されるものではないが、30～40℃における水に対する溶解度が1(g/100g水)以下の薬物を活性成分とする場合、本発明は特に有用である。このような活性成分として、例えばエテンザミド、イブプロフェン、トルフェナム酸、フェナセチン、メフェナム酸、フルフェナム酸、クロクタフェニン、サザピリン、ケトフェニルブタゾン、フェニルブタゾン、アルクロフェナック、フェンブフェン、メチアジン酸、ケトプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、プラノプロフェン、塩酸チノリジン等の解熱消炎鎮痛剤の他、ノスカピン、アリルイソプロピルアセチル尿素等を挙げることができ、これらを2種以上組み合わせて配合する。ここで、これらの薬物の組み合わせは、通常の製剤において組み合わせて配合し得るものあれば特に制約されるものではない。

【0010】これらの薬物の粒度は、組み合わせる他の薬剤との混合性を考慮しながら粒度分布や見かけの比重を調整することが望ましいが、一般的には、その粒径は1～500μm、特に10～80μmとすると好適である。1μm未満であると賦形剤や他の活性成分中に均一に分散しにくくなる場合があり、500μmを超えると活性成分が分離、偏析を起こしやすくなる場合がある。ここで、特に均一な製剤を得るために、各薬物の粒径を上記のように10～80μmとすることが最も好ましい。

【0011】本発明の固形薬物組成物は、上記薬物を2種以上組み合わせた单一造粒物とするか、上記薬物の2種以上をそれぞれ1種以上含有する2種以上の造粒物混合物としたものを使用するものであり、その造粒方法としては公知の方法を採用し得、例えば流動造粒法、ロール圧縮法、押し出し造粒法、攪拌造粒法等をその製剤目的により適宜選択して造粒することができるが、例えば本発明の固形薬物組成物の剤型を錠剤やカプセル剤等とする場合、流動造粒法やロール圧縮法による造粒物とすると、本発明の効果が特に顕著なものとなる。一方、固形薬物組成物の速い崩壊を主目的とする場合、流動造粒法による造粒物とすれば、その造粒物と賦形剤及び糖や糖アルコールの糖成分との接触がより確実となり、最も好適である。なお、薬物を造粒するに際し、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤を本発明の効果を妨げない範囲で適宜添加することができる。

【0012】上記造粒物の粒径は、100～2000μmとすると好ましく、より好ましくは350～1000μm、特に好ましくは350～800μmである。100μm未満であると粒子の流動性が不十分となり、後工程の移送、混合、打錠等の処理に支障をきたす場合があり、2000μmを超えると薬物の1回使用量当たりの含有量のバラツキが大きくなったり、顆粒の分離、偏析の問題が生じる場合がある。

【0013】上記薬物は、薬物の種類、それらの組み合

わせ、剤型、適用目的等により、その配合量は種々異なるが、通常の製剤において、これらの薬物の1回使用量の合計量が50mg以上の組み合わせのものについては、特に本発明の効果が大きい。また、一般的には組成物全体の95% (重量%、以下同様) 以下、特に90%以下とすることが好ましい。95%を超えると充分な崩壊性を得ることが困難な場合がある。

【0014】本発明の水膨潤性の賦形剤は、水に不溶ないしは膨潤する高分子物質で多孔性のものであれば、特にその種類が制約されるものではないが、上記物性を有すると共に、通常の製剤において賦形剤として使用されるセルロース誘導体や架橋された水溶性高分子化合物が好適に使用される。このような賦形剤として、例えば結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (置換度5.0～16.0)、カルボキシメチルセルロース (例えばカルメロース)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (例えばカルメロースカルシウム)、カルボキシメチルセルロースナトリウム架橋体 (例えばクロスカルメロースナトリウム)、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン架橋体 (例えばクロスポビドン) 等を挙げることができ、これらの中でも、クロスカルメロースナトリウム等のカルボキシメチルセルロースナトリウム架橋体やクロスポビドン等のポリビニルピロリドン架橋体などが特に好適である。

【0015】水膨潤性の賦形剤の粒度は、特に制約はないが、1～100μm、特に5～30μmとすると好適である。1μm未満では賦形剤粒子の凝集等により、賦形剤配合の効果が低減する場合があり、100μmを超えると充分な崩壊性を得ることが困難な場合がある。また、水膨潤性の賦形剤の形状としては、糖類や糖アルコール類の粒子を包含できる程度の大きさの空隙を保有したもののが好ましく、その空隙の数は多いほど好ましい。

【0016】上記水膨潤性の賦形剤の配合量は、剤型、適用目的等により種々異なるが、一般的には、上記の水に難溶性の2種以上の薬物の合計配合量の1～50%、特に3～45%とすることが好ましい。1%未満では固形薬物組成物の崩壊性を充分に改良することが困難な場合があり、50%を超えると服用量が多くなるので望ましくない。また、組成物全体に対する配合量は、上記と同様の理由により、一般的には、組成物全体の0.5～40%、特に1～30%とすることが好ましい。

【0017】本発明の固形薬品組成物は、上記賦形剤と共に、糖類及び糖アルコール類の中から選ばれる1種又は2種以上の糖成分を添加するものである。ここで、本発明の糖類は、薬品に通常添加されている公知のものを使用することができ、このような糖類として、例えば乳糖、無水乳糖、ショ糖、果糖、デキストロース等を挙げることができ、これらは1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができるが、これらの中でも乳糖や無水乳糖は加湿下での影響が少ないので、特に好まし

い。また、本発明の糖アルコール類は、薬品に通常添加されている公知のものを使用することができ、このような糖アルコール類として、例えばマンニトール、ソルビトール、キシリトール等を挙げることができ、これらは1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0018】上記糖成分の粒度は、特に制限されるものではないが、一般的には1~800μm、特に10~100μmのものが好適に使用される。上記範囲以外では、糖成分を添加して固形製剤化することが困難な場合がある。

【0019】上記糖成分の配合量は、剤型、適用目的等により種々異なるが、一般的には、上記の水に難溶性の2種以上の薬物の合計配合量の0.5~40%、特に1~30%とすることが好ましい。0.5%未満では固形薬物組成物の崩壊性を充分に改良することが困難な場合があり、50%を超えると服用量が多くなるので望ましくない。また、組成物全体に対する配合量は、上記と同様の理由により、一般的には、組成物全体の0.1~35%、特に1~20%とすることが好ましい。また、上記水膨潤性の賦形剤と糖成分との合計配合量は、上記の水に難溶性の薬物の合計配合量の1.5~90%、特に3~80%とすることが好ましく、また、組成物全体の0.6~75%、特に2~50%とすることが好ましい。水膨潤性の賦形剤と糖成分との合計配合量を上記範囲とすることにより、本発明の効果は特に顕著なものと*

難溶性薬物

メフェナム酸
アリルイソプロピルアセチル尿素
イブプロフェン
エテンザミド
アルクロフェナック
ケトプロフェン

【0026】【実施例1】水に難溶性の薬剤としてメフェナム酸とアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、マンニトール及び結晶セルロースを添加して打錠した。

【0027】即ち、メフェナム酸1500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素150gを流動造粒機(WS-G-5型:大川原社製)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるよ※

組成

メフェナム酸	300	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)	13	部
結晶セルロース	30	部
マンニトール	15	部
ステアリン酸マグネシウム	2	部
合 計	390	部

*なる。

【0020】本発明の固形薬品組成物を製造する場合、まず、水に難溶性の2種以上の薬物を含む单一造粒物または水に難溶性の薬物2種以上をそれぞれ1種以上含有する2種以上の造粒物混合物を調製し、これに水膨潤性の賦形剤及び糖成分を混合し、次いで、最終剤型に応じて、造粒、打錠等を行う。

【0021】また、造粒や打錠をするに際し、必要に応じて、デンプン類等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース(置換度5.3.4~7.7.5%)、メチルセルロース、ゼラチン、ビニルピロリドン、部分α化デンプン等の結合剤、各種香味剤、色素等を本発明の効果を妨げない範囲で適宜添加することができる。

【0022】

【発明の効果】本発明によれば、水に難溶性の2種以上の薬物を含有する固形薬品組成物であっても、少量の添加剤を配合するのみで崩壊性の良好な製剤を得ることができる。

【0023】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0024】なお、下記実施例及び比較例において使用した水に難溶性の薬物は、予め下記のふるいをそれぞれ通過させて使用した。

【0025】

通過させたふるいの目の開き(μm)

150
180
180
106
150
150

※うに噴霧し、造粒物を得た。1400μmのふるいを用いてふるった上記造粒物343部(重量部、以下同様)に対して結晶セルロース30部及びマンニトール15部をそれぞれ加え、これらをV型混合機を用いて10分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム2部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機(L-41:40 煙鉄工社製)で打錠圧を1.2t/cm²として製錠し、錠剤重量390mg、直径10mmの基石型である下記組成の錠剤を得た。

【0028】[実施例2] 水に難溶性の薬物としてイブプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、ソルビトール及び結晶セルロースを添加してロール圧縮した後、整粒し顆粒とした。

【0029】即ち、イブプロフェン1000g、アリルイソプロピルアセチル尿素200g及び部分 α 化デンプン200gを流動造粒機(WSG-5型)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成*

組成

イブプロフェン	100	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	20	部
部分 α 化デンプン	20	部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)	7.8	部
結晶セルロース	7	部
ソルビトール	5	部
黄色5号アルミニウムレーキ	0.2	部

合 計

173 部

【0030】[比較例1] 水に難溶性の薬剤としてメフェナム酸とアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、崩壊剤としてコーンスターーチを、賦形剤として結晶セルロースを添加して打錠した。

【0031】即ち、メフェナム酸1500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素150gを流動造粒機(WSG-5型)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、※

組成

メフェナム酸	300	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)	13	部
結晶セルロース	50	部
コーンスターーチ	30	部
ステアリン酸マグネシウム	2	部

合 計

425 部

【0032】[比較例2] 水に難溶性の薬剤としてメフェナム酸とアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、崩壊剤としてコーンスターーチを、賦形剤として乳糖を添加して打錠した。

【0033】即ち、メフェナム酸1500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素150gを流動造粒機(WSG-5型)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、★

組成

メフェナム酸	300	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)	13	部
乳糖	50	部
コーンスターーチ	30	部

*の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。1400 μ mのふるいを用いてふるった上記造粒物147.8部に対して結晶セルロース7部、ソルビトール5部及び黄色5号アルミニウムレーキ0.2部を加え、これらをV型混合機を用いて15分間混合し、次いでアレキサンダー乾式造粒機(WP50N:松坂貿易社製)を用いて乾式造粒し、整粒して下記組成の顆粒を得た。この顆粒は日本薬局方に記載された顆粒剤の規定に適合した。

イブプロフェン	100	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	20	部
部分 α 化デンプン	20	部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度6.5%)	7.8	部
結晶セルロース	7	部
ソルビトール	5	部
黄色5号アルミニウムレーキ	0.2	部

合 計

173 部

※造粒物を得た。1400 μ mのふるいを用いてふるった上記造粒物343部に対して結晶セルロース50部及びコーンスターーチ30部を加え、これらをV型混合機を用いて10分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム2部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機(L-41)で打錠圧を1.2t/cm²として製錠し、錠剤重量425mg、直径10mmの碁石型である下記組成の錠剤を得た。

★造粒物を得た。1400 μ mのふるいを用いてふるった上記造粒物343部に対して乳糖50部及びコーンスターーチ30部を加え、これらをV型混合機を用いて10分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム2部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機(L-41)で打錠圧を1.2t/cm²として製錠し、錠剤重量425mg、直径10mmの碁石型である下記組成の錠剤を得た。

40

ステアリン酸マグネシウム

會計

【0034】[比較例3] 水に難溶性の薬剤としてイブプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、乳糖及びヒドロキシプロピル starchを添加してロール圧縮した後、整粒し顆粒とした。

0 g を 2000 g の水に溶解した結合剤溶液を下記組成 *

組成

イププロフェン	1 0 0	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	2 0	部
部分 α 化デンプン	2 0	部
ヒドロキシプロピルセルロース (置換度 6.5%)	7.	8 部
乳糖	1 0	部
ヒドロキシプロピルスター	1 5	部
黄色5号アルミニウムレーキ	0.	2 部
合 計	1 7 3	部

【0036】[比較例4] 水に難溶性の薬剤としてイブプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、部分 α 化デンプンを添加し、これらを流動造粒し、カルボキシメチルセルロースおよび黄色5号アルミニウムレーキを添加してロール圧縮した後、整粒し顆粒とした。

【0037】即ち、イブプロフェン1000g、アリルイソプロピルアセチル尿素200g及び部分 α 化デンプン200gを流動造粒機(WSG-5型)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロース(置換度65%)10g※

組成

イププロフェン	100	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	20	部
部分 α 化デンプン	20	部
ヒドロキシプロピルセルロース (置換度 6.5%)	7.	8部
カルボキシメチルセルロース	25	部
<u>黄色5号アルミニウムレーキ</u>	0.	2部

【0038】[比較例5] 水に難溶性の葉剤としてメフェナム酸とアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらにマンニトール及び結晶セルロースを添加して粉体混合し、これらを流動造粒後、ステアリン酸マグネシウムを添加して打錠した。

【0039】即ち、メフェナム酸1500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素150gに結晶セルロース150部及びマンニトール75部を加え、これらをV型混合機を用いて10分間混合したものを流動造粒機(WS G-5型)に仕込み、予めヒドロキシプロピルセルロー★

組成

メフェナム酸 300 部
アリルイソプロピルアセチル尿素 30 部

* の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。1400 μ mのふるいを用いてふるった上記造粒物147.8部に乳糖10部、ヒドロキシプロピルスターーチ15部及び黄色5号アルミニウムレーキを加え、これらをV型混合機を用いて15分間混合し、次いでアレキサンダー乾式造粒機WP50Nを用いて乾式造粒し、整粒して下記組成の顆粒を得た。この顆粒は日本薬局方に記載された顆粒剤の規定に適合した。

0 粒剤の規定に適合した。

※ 0 g を 2 0 0 0 g の水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。1 4 0 0 μ mのふるいを用いてふるった上記造粒物 1 4 7. 8 部に対して部分カルボキシメチルセルロース 2 5 部及び黄色 5 号アルミニウムレーキ 0. 2 部を加え、これらを V 型混合機を用いて 1 5 分間混合し、次いでアレキサンダ一乾式造粒機 WP 5 0 N を用いて乾式造粒し、整粒して下記組成の顆粒を得た。この顆粒は日本薬局方記載の顆粒剤に適合した。

★ス(置換度65%) 100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。1400μmのふるいを用いてふるった上記造粒物388部に対してステアリン酸マグネシウム2部を加え、これらをV型混合機を用いて10分間混合したものをロータリー型の打錠機(L-41)で打錠圧を1.2t/cm²として製錠し、錠剤重量390mg、直径10mmの碁石型である下記組成の錠剤を得た。

ヒドロキシプロピルセルロース(置換度65%)	13	部
結晶セルロース	30	部
マンニトール	15	部
ステアリン酸マグネシウム	2	部
合 計		390 部

【0040】実施例1、2及び比較例1~5の各固形薬品組成物について、日本薬局方に記載された崩壊試験法に準じて崩壊時間を測定した。結果を表1に示す。なお、試験は日本薬局方に準じた崩壊試験器(富山産業社製)を使用して行い、試験液は第1液を使用した。

【0041】

【表1】

	剤型	崩壊時間(分)
実施例1	錠剤	2.4
比較例1	錠剤	13.2
比較例2	錠剤	14.8
比較例5	錠剤	>15
実施例2	顆粒剤	1.3
比較例3	顆粒剤	15.5
比較例4	顆粒剤	18.7

【0042】表1の結果によれば、本発明の固形薬品組成物は、その剤型が錠剤、顆粒剤のいずれであっても、*

* それぞれ著しく崩壊時間が短縮されているのに対し、水膨潤性の賦形剤のみを添加した場合(比較例1、4)、糖成分のみを添加した場合(比較例2、3)及び薬物を造粒物としない状態で水膨潤性の賦形剤及び糖成分を添加した場合(比較例5)は、剤型にかかわらず、いずれの場合であっても崩壊時間はほとんど短縮されていないことが認められる。また、本発明の固形薬品組成物は、錠剤、顆粒剤を問わず、賦形剤の量が少くとも崩壊時間が短縮されることが認められる。

【0043】従って、本発明の固形薬品組成物の場合、水膨潤性の賦形剤を単独で、又は糖成分を単独で添加したのでは、その効果は認められず、両者が共存することで著しい相乗効果があることが確認された。

【0044】なお、水膨潤性の賦形剤と糖成分との合計配合量の影響を調べるために、表2に示す組成により、実施例1と同様の製造方法で錠剤を製造し、各錠剤の崩壊時間を上記と同様に測定した。結果を表2に併記する。

【0045】

【表2】

成 分	試験例		
	1	2	3
メフェナム酸	300部	300部	300部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30部	30部	30部
ヒドロキシプロピルセルロース(置換度65%)	13部	13部	13部
結晶セルロース	30部	15部	10部
マンニトール	15部	8部	4部
ステアリン酸マグネシウム	2部	2部	2部
合 計	390部	368部	359部
水膨潤性の賦形剤及び糖成分の合計重量の薬物重量に対する割合	13.6重量%	7.0重量%	4.2重量%
水膨潤性の賦形剤及び糖成分の合計重量の組成物全体に対する割合	11.5重量%	6.3重量%	3.9重量%
崩 壊 時 間	2.4分	5.5分	10.5分

【0046】表2の結果によれば、上記試験例の場合、水膨潤性の賦形剤と糖成分との合計配合量が薬物の合計配合量の4%で、組成物全体に対して4%で崩壊性が改良され、薬物の合計配合量の7%以上で、組成物全体に対して6%以上である場合、特にその効果が顕著であることが認められる。

【0047】【実施例3】水に難溶性の薬物としてエテ

※ンザミドとアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、マンニトール及びクロスポビドンを添加して打錠した。

【0048】即ち、エテンザミド2500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素300gを流動造粒機(スパイラフロー型)に仕込み、予めポリビニルピロリドン(K30)120gを2000gの水に溶解した結合剤

溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。1400μmのふるいを用いてふるった造粒物293部に対して無水カフェイン30部、アセトアミノフェン100部、クロスポビドン20部及びマンニトール10部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム3部を加えて3分 *

組成

エテンザミド	250	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ポリビニルピロリドンK30	13	部
無水カフェイン	30	部
アセトアミノフェン	100	部
クロスポビドン	20	部
マンニトール	10	部
ステアリン酸マグネシウム	3	部
合 計	456	部

【0049】【実施例4】水に難溶性の薬物としてアルクロフェナック、エテンザミド及びアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウム及びマンニトールを添加して打錠した。

【0050】即ち、アルクロフェナック500g、エテンザミド500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素300gを流動造粒機(スペイラフロー型)に仕込み、予めポリビニルピロリドン(K30)120gを200gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量とな

組成

アルクロフェナック	50	部
エテンザミド	50	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ポリビニルピロリドンK30	3	部
無水カフェイン	25	部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20	部
マンニトール	10	部
ステアリン酸マグネシウム	2	部
合 計	190	部

【0051】【実施例5】水に難溶性の薬物2種としてケトプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を用い、これらを流動造粒し、マンニトール、カルボキシメチルセルロースカルシウム及び結晶セルロースを添加して顆粒とし、これをカプセルに充填しカプセル剤を得た。

【0052】即ち、ケトプロフェン500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素300gを流動造粒機(スペイラフロー型)に仕込み、予めポリビニルピロリドン(K30)100gを2000gの水に溶解した結合剤 ★

組成

ケトプロフェン	50	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ポリビニルピロリドンK30	3	部

* 間混合したものをロータリー型の打錠機(クリーンプレス)で製錠し、錠剤重量456mg、長径17mm、短径7mmのフットボール型である下記組成の錠剤を得た。この錠剤の崩壊時間を上記と同様に測定したところ崩壊時間は1.7分であった。

※るよう噴霧し、造粒物を得た。1400μmのふるいを用いてふるった上記造粒物133部に対して無水カフェイン25部、カルボキシメチルセルロースカルシウム20部及びマンニトール20部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム2部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機(クリーンプレス)で製錠し、錠剤重量190mg、直径7mmの丸型である下記組成の錠剤を得た。この錠剤の崩壊時間は1.6分であった。

★溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。850μmのふるいを用いてふるった上記造粒物133部に対してカルボキシメチルセルロースカルシウム20部、結晶セルロース10部及びマンニトール20部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合し、その後ロール圧縮法により乾式造粒し、更にステアリン酸マグネシウム2部を加えて3分間混合したものを2号の硬カプセルに充填し、下記組成の硬カプセル剤を得た。このカプセル剤の崩壊時間は2.8分であった。

カルボキシメチルセルロースカルシウム	20	部
結晶セルロース	10	部
マンニトール	20	部
ステアリン酸マグネシウム	2	部

合 計

【0053】[実施例6] 水に難溶性の薬剤としてエテンザミドとアリルイソプロピルアセチル尿素を選択し、これらを個別に流動造粒し、マンニトール及びクロスボピドンを添加して打錠した。

【0054】即ち、エテンザミド2000gを流動造粒機（スパイラフロー型）に仕込み、予めポリビニルピロリドン（K30）100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。次に、上記と同様にしてアリルイソプロピルアセチル尿素300gを卓上型の流動造粒機で造粒し、各造粒物について1000μmのふるいを用いてふるって顆粒とし、各顆粒の混合割合が20:30となるようにV型混合機を用いて混合した混合顆粒243部に對して無水カフェイン30部、アセトアミノフェン100部、クロスボピドン20部及びマンニトール10部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム3部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機（クリーンプレス）で製錠し、錠剤重量406mg、長径16mm、短径6mmのフットボール型である下記組成の錠剤を得た。この錠剤の崩壊時間は1.3分であった。

【0053】[実施例6] 水に難溶性の薬剤としてエテンザミドとアリルイソプロピルアセチル尿素を選択し、これらを個別に流動造粒し、マンニトール及びクロスボピドンを添加して打錠した。

【0054】即ち、エテンザミド2000gを流動造粒機（スパイラフロー型）に仕込み、予めポリビニルピロリドン（K30）100gを2000gの水に溶解した結合剤溶液を下記組成の所定量となるように噴霧し、造粒物を得た。次に、上記と同様にしてアリルイソプロピルアセチル尿素300gを卓上型の流動造粒機で造粒し、各造粒物について1000μmのふるいを用いてふるって顆粒とし、各顆粒の混合割合が20:30となるようにV型混合機を用いて混合した混合顆粒243部に對して無水カフェイン30部、アセトアミノフェン100部、クロスボピドン20部及びマンニトール10部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合し、更にステアリン酸マグネシウム3部を加えて3分間混合したものをロータリー型の打錠機（クリーンプレス）で製錠し、錠剤重量406mg、長径16mm、短径6mmのフットボール型である下記組成の錠剤を得た。この錠剤の崩壊時間は1.3分であった。

組成

エテンザミド	200	部
ポリビニルピロリドンK30	11.3	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	30	部
ポリビニルピロリドンK30	2.7	部
無水カフェイン	30	部
アセトアミノフェン	100	部
クロスボピドン	20	部
マンニトール	10	部
ステアリン酸マグネシウム	3	部

合 計

【0055】[実施例7] 水に難溶性の薬物としてケトプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を選択し、これらをロール圧縮法で乾式造粒し、マンニトール、カルボキシメチルセルロースカルシウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（置換度10.5%）を添加して顆粒とし、これをカプセルに充填しカプセル剤を得た。

【0056】即ち、ケトプロフェン500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素200gに乳糖50gを加え、これらをV型混合機で均一に混合した後、ロール式造粒機（ローラーコンパクター型）で乾式造粒し、造粒

【0055】[実施例7] 水に難溶性の薬物としてケトプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を選択し、これらをロール圧縮法で乾式造粒し、マンニトール、カルボキシメチルセルロースカルシウム及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（置換度10.5%）を添加して顆粒とし、これをカプセルに充填しカプセル剤を得た。

【0056】即ち、ケトプロフェン500g及びアリルイソプロピルアセチル尿素200gに乳糖50gを加え、これらをV型混合機で均一に混合した後、ロール式造粒機（ローラーコンパクター型）で乾式造粒し、造粒

組成

ケトプロフェン	50	部
アリルイソプロピルアセチル尿素	20	部
乳糖	5	部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20	部
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (置換度10.5%)	10	部
マンニトール	20	部
硬化ヒマシ油	5	部

合 計

130 部

【0055】[実施例7] 水に難溶性の薬物としてケトプロフェンとアリルイソプロピルアセチル尿素を選択し、これらをロール圧縮法で乾式造粒し、マンニトール、カルボキシメチルセルロースカルシウム20部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（置換度10.5%）10部及びマンニトール20部を加え、これらをV型混合機を用いて20分間混合したものをロール圧縮法により乾式造粒して造粒物とし、この造粒物を850μmのふるいを用いてふるって顆粒とし、この顆粒125部に硬化ヒマシ油5部を加え、これらを3分間混合したものを2号の硬カプセルに充填し、下記組成の硬カプセル剤を得た。このカプセル剤の崩壊時間は5.5分であった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	47/26		A 6 1 K	47/26
	47/32			Z
			47/32	B
				Z
			47/38	B
				Z

(72) 発明者 戸田 雅之
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ
ン株式会社内